

УДК 616.441:612.017:616.89-092

# Сучасні патогенетичні концепції виникнення психоендокринних порушень при автоімунному тиреоїдиті (огляд літератури)

**З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, В.В. Радченко****ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**

У огляді літератури розглянуті патогенетичні механізми психоендокринних порушень при автоімунному тиреоїдиті і взаємозв'язок цитокінів з психологічними особливостями в контексті тісної інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем як складових частин загальної системи адаптації організму.

**Ключові слова:** автоімунний тиреоїдит, система адаптації, цитокіни, психологія.

За останні десятиріччя принципово по-новому усвідомлена гомеостатична функція єдиного психо-імунно-ендокринного комплексу організму. По мірі накопичення фактичного матеріалу було встановлено, що у відповідь на стресові чинники в організмі відбувається паралельна активація нервової, імунної та ендокринної систем. Ефект зміни в них виявляється у розвитку не тільки імунних, автоімунних та інших соматичних захворювань, але і в порушенні психологічної сфери діяльності людини [10, 5]. Все це обумовлює доцільність пошуку нових підходів і методів патогенетичної терапії захворювань автоімунної природи [9]. Увага дослідників останнім часом була зосереджена на з'ясуванні особливостей і закономірностей взаємодії трьох підтримуючих гомеостаз систем при стресі, ініційованому впливом імунного фактора [2]. Однак гіпотеза участі автоімунних механізмів у формуванні психологічних розладів є на сьогодні найменш розробленою.

У клінічному плані найбільшу цінність представляють різні форми автоімунної патології, в тому числі хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) [3, 19, 20]. Роль автоантитіл при даному захворюванні вважається безперечною, а найбільше значення відводиться антитілам до тиреопероксидази. В патогенезі АІТ також суттєве значення відводиться цитокінам, які викликають деструкцію тканин безпосередньо або через активацію деструктивних і запальних клітин. Прийнято вважати, що саме з продукцією цитокінів пов'язана та роль, яку відіграють тиреоїдспецифічні хелперно-індукторні лімфоцити (CD4+) в подальшому розвитку АІТ [4]. Таким чином, дані дослідницького матеріалу дозволяють розглядати АІТ як типове антигеноспецифічне автоімунне захворювання, в патогенезі якого приймають участь як клітинні, так і гуморальні ланки імунної відповіді. Прийнято вважати, що АІТ є багатофакторним захворюванням, до передбачуваних базисних факторів розвитку якого належать генетичні, ендогенні, середовищні фактори впливу, порушення регуляції імунної системи, а також первинні і вторинні патогенетичні механізми, які різноманітні, неспецифічні і варіабельні [26]. Уточнення їх характеру є однією з основних проблем сучасної тиреоїдології.

Генетичним маркером АІТ є певні антигени комплексу гістосумісності, які носять назву системи лейкоцитарних антигенів Human Leukocyte Antigen (HLA), визначають особливості імунного реагування на різні зовнішні і внутрішні

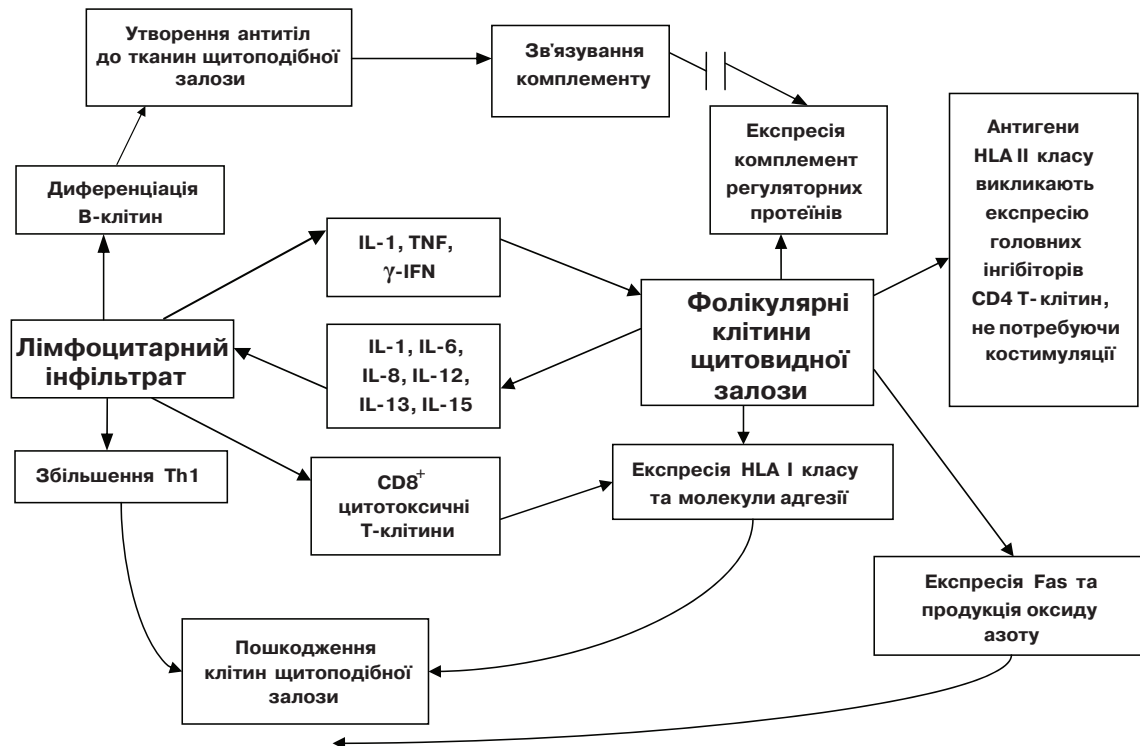
фактори впливу на організм та розвиваються вже після початку імунної атаки [26]. Останній факт є доказом наявності генетичного фону. Захворювання розвивається на тлі генетично детермінованого дефекту імунної відповіді, що призводить до Т-лімфоцитарної агресії проти власних тиреоцитів та закінчується їх руйнуванням. На сьогодні класичними генами, асоційованими з АІТ, прийнято вважати HLA I і II класів [4].

За останні роки відзначається прогресуюче зростання захворюваності АІТ. Деякі автори пояснюють це результатом екологічного та соціального стресу [26]. Внутрішніми факторами, які призводять до розвитку АІТ, є порушення імунного та ендокринного гомеостазу у жінок при вагітності та пологах [19].

Цитокіни лежать в основі автоімунної відповіді і можуть мати ряд прямих і непрямих ефектів (малюнок). Інтерлейкін 2 (IL-2) може активувати вироблення інтерферону лімфоцитами і активувати NK клітини. ТЕС може виробляти кілька цитокінів, у тому числі IL 1, які можуть активувати Т-клітини, IL-6, який стимулює Т- і В-клітини і IL-8, хемокін, який привертає запальні клітини. Дендритні клітини є важливими джерелами IL-1 і IL-6 в щитоподібній залозі (ЩЗ) і можуть інгібувати ріст клітин фолікулів ЩЗ [27]. Крім того, IL-1 викликає дисоціацію сполучних комплексів між клітинами ЩЗ, яка може виявити приховані автоантигени. Цитокіни також, здається, відіграють важливу роль у патогенезі офтальмопатії через їх стимулюючий вплив на орбітальні фібробласти. Екзогенні цитокіни, введені терапевтично, можуть також викликати автоімунне захворювання ЩЗ, ймовірно, в схильних осіб. Найкраще описана така реакція для  $\alpha$ -інтерферону. Деструктивний тиреоїдит для більшості дисфункцій ЩЗ після лікування за допомогою цього цитокіну має найвищий ризик в білих жінок, в той час як паління є захисним [27].

Науковий інтерес представляє аналіз психологічних порушень у хворих з автоімунними процесами на ранніх стадіях захворювання в умовах зміненого імунного гомеостазу. У ряді наукових праць вказувалося на роль імунних факторів у розвитку афективних розладів [10]. В осіб з підвищеним ризиком імунної недостатності були виявлені неврастенія, неврозоподібні стани, затяжні астеничні стани в рамках психоадаптаційного синдрому [1,15]. У сучасному суспільстві захворювання автоімунної природи зустрічаються з великою частотою і належать до «хвороб цивілізації», представляючи актуальну медично-соціальну проблему [10].

Існує уявлення, що механізм формування психологічних розладів при імунних захворюваннях пов'язаний з безпосереднім впливом Т-лімфоцитів, які регулюють секрецію цитокінів. Останні впливають на виділення і обмін норадреналіну і серотоніну у головному мозку, особливо в гіпоталамусі і гіпокампі. Цитокіни мають як стимулюючий, так і гальмівний вплив на дофамінергічні, серотонінергічні, аце-



**Взаємодії між фолікулярними клітинами щитоподібної залози та імунною системою при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози (за Weetman A.P. et al., 1997)**

тилохолінергічні та нейротрансмітерні системи. Ці дії цитокінів призводять до нейробіологічних і психологічних ефектів шляхом змін функцій лімбічної системи, обумовлюючи модулювання емоційного стану і активацію когнітивних функцій [2].

Важливість клінічних досліджень особливостей психологічних розладів, які формуються при АІТ, обумовлені їх широкою розповсюдженістю, поліморфізмом клінічної картини психологічних змін, важкістю виявлення цих порушень, особливо на початкових етапах захворювання, які формуються у фазі еутиреозу [6, 7]. У зазначеному аспекті науковому розгляду піддавалися лише випадки субклінічного і маніфестного гіпотиреозу. Це пояснюється відносно доброякісним перебігом АІТ протягом багатьох років, без погіршення здоров'я, а також неспецифічності ранніх ознак хвороби. Серед дослідників переважає думка, що психологічні розлади, пов'язані з АІТ, формуються внаслідок гіпотиреозу, а також супутніх захворювань, які відносяться до різних систем внутрішніх органів [18, 24]. Субклінічний гіпотиреоз розглядається авторами як початковий етап патологічних змін у психологічній сфері при даному захворюванні [6, 16]. У зв'язку з цим слід констатувати, що на сьогоднішній етап еутиреозу АІТ, незважаючи на глибокий аналіз імунного та гормонального статусу при цій патології, залишається без належної уваги, обмежуючись лише поодинокими роботами в даній галузі [16]. Так, на підставі аналізу результатів проведеного нейропсихологічного дослідження хворих АІТ на стадії еутиреозу авторами [17, 22] було зроблено висновок, що на цьому етапі захворювання типовими є емоційна слабкість, підвищена дратівливість, виснаженість при навантаженнях, сонливість, млявість, а також руховий неспокій з проявом тривоги.

В останні роки запропонована єдина концепція, яка пояснює розвиток автоімунних захворювань наявністю особистісної схильності до певних реакцій на внутрішні і

зовнішні подразники та негативні емоції у вигляді алекситимії. Остання являє собою сукупність ознак психологічного стану, сприяючих появі психосоматичних захворювань [20, 23, 11]. Встановлено, що недиференційовані і невиражені негативні емоції діють на стан соматичного здоров'я більш несприятливо, ніж добре диференційовані емоційні реакції, що і полягло в основу алекситимії [21, 25]. Аналіз особистісних особливостей пацієнтів з АІТ в стресових ситуаціях показав, що для цієї категорії хворих властиві різні поведінкові стратегії, що носять адаптивний характер. У хворих з АІТ в особистісній структурі переважають алекситимічні риси, що знижує поріг реагування на хронічний стрес при імунних захворюваннях. Комплексне обстеження пацієнтів з АІТ в еутиреодному стані виявило невротизацію, занепокоєння, недостатню концентрацію уваги, емоційну нестійкість, відзначалися підвищена розумова стомлюваність, непереносимість гамору, дратівливість, наростання агресивності і формування депресивного стану.

Психологічний аналіз даних за чотирма психологічними параметрами (депресія, агресія, астения та особистісна тривожність) показав, що при еутиреозі найбільш типовими психологічними характеристиками були агресія і відчуття особистісної тривожності [10]. Узагальнюючи дані наукових публікацій, які стосуються характеру психологічних розладів при захворюваннях імунної природи, включаючи хронічний автоімунний тиреоїдит, на ранньому доклінічному етапі, слід зазначити, що вже в продромальному періоді виявляються психологічні порушення, специфічні для даного виду автоімунної патології. Однак багато аспектів цієї проблеми залишаються мало вивченими.

Сучасний рівень знань, який розглядає організм як тісну інтеграцію центральної нервової, імунної та ендокринної систем, дозволив змінити і доповнити уявлення про психологічну складову при ендокринопатіях, враховуючи роль

нейроімунних механізмів. При широкому розгляді даної проблеми деякі дослідники вважають доцільним розглядати взаємодію імунної та нервової системи як функціональний бар'єр, який коригує і пристосовує організм до змін навколишнього середовища [10, 9]. Основними проявами порушення цього бар'єру вважають невротичні і соматоформні розлади, які протікають з вираженими тривожними симптомами, мають широке поширення та є проявом психологічної дезадаптації, опосередковано пов'язаної зі зміною імунних показників [2]. Ці положення були підтверджені і доповнені виявленими закономірностями, які свідчать про наявність стійких зв'язків між особливостями клінічного стану і психологічними розладами, рівнем тривожного стану і показниками імунного статусу [10]. У цілому дослідниками визнається тісний взаємозв'язок між психологічним станом і станом імунітету, опосередкований через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, симпатичну і нейровегетативну системи регуляції [8].

Механізм взаємозв'язку між імунною і нервовою системами знайшов своє пояснення, коли було доведено, що клітини імунної системи, беручи участь в регуляції гомеостазу за допомогою специфічних імунних механізмів, здатні експресувати рецептори до багатьох сигнальних молекул, а також синтезувати еволюційно стародавні пептиди. Заслужують уваги нейропептиди, тахікініни, інсулінові гормони, проопіомеланокортин, дериватом якого є АКТГ, гормон росту, пролактин, рецептори яких відносяться до великого сімейства гемопоєтинових, рецепторів до інтерлейкіну, еритропоєтину, гранулоцитарно-макрофагального колонієутворюючого фактора [13]. У процесі проліферації і диференціювання імунокомпетентні клітини кооперуються практично з усіма клітинними елементами різних органів і тканин. Доведено, що цитокіни – медіатори міжсистемної взаємодії здійснюють свої ефекти на досить віддаленій відстані від їхнього джерела. Рецептори до цитокінів на клітинах лімфоїдного ряду відповідальні за комунікацію ЦНС та імунної системи. У серії публікацій була продемонстрована здатність проникнення цитокінів в мозок у поєднанні з секрецією аналогічних речовин в самій ЦНС і відповідним впливом на фенотипічні і функціональні параметри мозкових структур (гіпоталамуса, таламуса, гіпокамп, гіпофіза, хвостатого тіла), створюючи єдиний, нерозривний ланцюг функціонування на цьому рівні [23]. Джерелами цитокінів в ЦНС є лімфоцити, гліальні клітини, ендотеліальні клітини і нейрони.

Встановлено, що клітини астроцитарної глії мають властивість секретувати інтерферон, виділення якого підвищує експресію IL-2 в структурах мозку. Нейротрансмітери можуть активувати каскад цитокінів в ЦНС, наприклад, норадреналін визиває вивільнення IL-6 з клітин астроглії. Підтверджена участь у нейроімунномодуляції стовбура мозку, кори великих півкуль, перегородки, базальних ядер і

лімбічної системи, доведений взаємозв'язок між когнітивними функціями і клітинами імунної системи [17]. Відповідно до сучасних уявлень, такі медіатори імунітету, як IL-1, IL-2, інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNF), будучи важливою ланкою в системі інтеграції нервової, імунної та ендокринної систем, мають психотропну дію. Порушення їх співвідношення та синтезу можуть впливати на емоційний стан і поведінкову активність [10, 9]. Гіперсекреція IL-6 є одним з провідних механізмів у розвитку депресії. IL-6 самостійно не впливає на емоційний стан і поведінку, але сумісна дія з IL-1, IL-2 та TNF сприяє розвитку психологічних порушень. На медіаторному рівні IL-6 потенціює виділення гамма-аміномасляної кислоти медіобазальними ядрами гіпоталамуса і задньою долею гіпофіза. Особливу роль у розвитку психологічних розладів відводять IL-2. Його максимальна концентрація спостерігається в гіпокампі, а екзогенне введення IL-2 викликає психотичні розлади [17]. Гіперсекреція IL-2 є одним з чинників, які приймають участь у патофізіологічних процесах при шизофренії та пов'язана з порушенням пам'яті і пізнання та зниженням здатності отримувати задоволення, а депресивні порушення – з підвищеною концентрацією IL-6 в плазмі крові [13].

Поведінкові зміни, які виникають при введенні цитокінів, є не прямою їх дією, а виникають внаслідок порушень мотивації, які обумовлені впливом цитокінів на центральні медіаторні механізми. У зв'язку з цим психопатологічні порушення розглядають не як наслідок впливу окремого цитокіну на імунні або нейроімунні процеси, а як результат каскаду змін у системі цитокінів [14].

Аналіз літературних даних відображає зростаючий інтерес до проблем психонейроімуннології, накопичення відомостей про участь імунних механізмів в адекватному перебігу генералізованого адаптаційного синдрому в нормі та при формуванні іншого стану гомеостазу в умовах аутоімунної патології [12,14].

Протягом останнього десятиріччя відзначається зростання потоку імунологічних досліджень при депресіях, які доводять значення процесів активації і дисфункції імунних клітин у їх розвитку. В найменшій мірі дослідженими залишаються імунологічні аспекти патогенезу психопатологічних порушень. Необхідно констатувати недостатнє опрацювання теми впливу імунних факторів у патогенезі психологічних розладів при тиреоїдній патології.

Таким чином, вся сукупність представлених літературних даних свідчить про значний прогрес у розумінні основ нейробіології та імунології, а також про тісну інтеграцію нервової, ендокринної та імунної систем як складових частин загальної системи адаптації, що дозволило підійти до розгляду патогенетичних механізмів психоендокринних розладів при аутоімунних процесах і до розробки комплексного лікування з урахуванням виявлених порушень, чим і займається наша кафедра протягом багатьох років.

# **Современные патогенетические концепции возникновения психоэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите** **З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, В.В. Радченко**

В обзоре литературы рассмотрены патогенетические механизмы психоэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите и взаимосвязь цитокинов с психологическими особенностями в контексте тесной интеграции нервной, эндокринной и иммунной систем как составных частей общей системы адаптации организма.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, система адаптации, цитокины, психология.

# **Modern pathogenetic concepts of psychoendocrine disorders with autoimmune thyroiditis** **Z.M. Dubossarskaya, Y.A. Dubossarskaya, V.V. Radchenko**

In this literature review pathogenetic mechanisms psychoendocrine disorders with autoimmune thyroiditis and the relationship with psychological features of cytokines in the context of integration of the nervous, endocrine and immune systems as part of the general adaptation of the organism.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, adaptation system, cytokines, psychology.

Сведения об авторах

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 68-53-07

**Дубоссарская Юлианна Александровна** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

**Радченко Виталий Владимирович** – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49100, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе / Т.П. Ветлугина, В.Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 16–21.
2. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 12–17.
3. Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И.И. Дедов, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 50–54.
4. Иванова А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита / А.И. Иванова, М.С. Соломина, С.В. Логвинов, Т.В. Соломатина // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 55–59.
5. Карпін В.А. Біологічна система: інтеграція пристосувальних процесів // Філософія науки. – 2005. – № 3. – С. 127–140.
6. Михайлова Е.Б. Особенности формирования психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза (клинико-динамический, клинико-терапевтический и социальный аспекты): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 18 с.
7. Михайлова Е.Б. Психические нарушения при субклинической форме гипотиреоза // Актуальные вопросы социальной и клинической психиатрии. – М., 2006. – С. 35–38.
8. Мороз И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммуотропных препаратов: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 220 с.
9. Новиков Д.Д. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии больных с тревожными расстройствами: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 155 с.
10. Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. – М., 2005. – С. 75–78.
11. Теммеева Л.А. Клинико-психологические особенности подростков с патологией щитовидной железы / Л.А. Теммеева, М.Б. Шоров // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 70–73.
12. Терпугова А.В. Факторы социально-психологической адаптации больных с аутоиммунным тиреоидитом / А.В. Терпугова, Л.Г. Жедунова // Сборник научных работ по материалам Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии». – М., 2007. – С. 370–371.
13. Акмаев И.Г. Neuroimmunendocrinology: beginning and prospective development // Usp. Fiziol. Nauk. – 2003. – Vol. 34, N 4. – P. 4–15.
14. Anisman H. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments / H. Anisman, Z. Merali, S. Hayley // Brain Behav. Immun. – 2003. – Vol. 17. – P. 86–93.
15. Carta M.G. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future / M.G. Carta, A. Loviselli, M.C. Hardoy [et al.] // BMC Psychiatry. – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 25.
16. Davis J.D. Cognitive and neuro – psychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly / J.D. Davis, R.A. Stern, L.A. Flashman // Curr. Psychiatry Rep. – 2003. – Vol. 5, N 5. – P. 384–390.
17. Dickson A. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants / A. Dickson, A. Toft, R.E. O'Carroll // Psychol. Med. – 2009. – Vol. 39, N 9. – P. 1567–1576.
18. Engum A. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population / A. Engum, T. Bjoro, A. Mykletun, A.A. Dahl // J. Psychosom. Res. – 2005. – Vol. 59, N 5. – P. 263–268.
19. Gartner R. Hashimoto thyroiditis // MMW Fortschr. Med. – 2009. – Vol. 151, N 6. – P. 45.
20. Hidaka Y. Chronic thyroiditis (Hashimoto's disease) // Nippon Rinsho. – 2005. – Vol. 63, Supp. 10. – P. 111–115.
21. Le H.N. The relationship between alexithymia and perinatal depressive symptomatology / H.N. Le, M.A. Ramos // J. Psychosom. Res. – 2007. – Vol. 62. – P. 215–222.
22. Mistry N. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic / N. Mistry, J. Wass, M.R. Turner // Pract. Neurol. – 2009. – Vol. 9, N 3. – P. 145–156.
23. Mndez I. Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects / I. Mndez, C. Cario, L. Daz // Rev. Invest. Clin. – 2005. – Vol. 57, N 3. – P. 447–56.
24. Sporis D. Psychosis and EEG abnormalities as manifestations of Hashimoto encephalopathy / D. Sporis, M. Habek, Z. Mubrin [et al.] // Cogn. Behav. Neurol. – 2007. – Vol. 20, N 2. – P. 138–140.
25. Topsever P. Alexithymia in diabetes mellitus / P. Topsever, T.M. Filiz, S. Salman [et al.] // Scott. Med. J. – 2006. – Vol. 51, N 3. – P. 15–20.
26. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease // Autoimmunity. – 2004. – Vol. 37, N 4. – P. 337–340.
27. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab – 2009. – 23: 693–702.

Статья поступила в редакцию 12.05.2014